Lislaine de Paula Ferreira Merlin

RESUMO DE ANATOPATO – PROVA FINAL
4º SEMESTRE – 2024/2
Drª Manuelita Iglesias

PATOLOGIA ESTRUTUCTURAL Y FUNCIONAL

Robbins & Cotran – 9ª Edición

CAP 02 – Respuestas Celulares al estrés y las agresiones tóxicas: **Adaptación, Lesión y Muerte**.

La **PATOLOGÍA** se encarga del estudio de los cambios estructurales, bioquímicos y uncionales que tienen lugar en las células, los tejidos y los órganos afectados por la enfermedad. Se divide em patología **ESTRUCTURAL** (reacciones habituales de las células y los tejidos ante los estímulos lesivos) y **SISTÉMICA** (examina las alteraciones y los mecanismos subyacentes en las enfermedades específicas de los distintos órganos).

ASPECTOS BÁSICOS DEL PROCESO PATOLÓGICO:

- ***Etiologia*** (causa): mecanismos bioquímicos y moleculares de su desarrollo:
    - ***Genéticos:*** mutaciones heredadas y variantes génicas, o polimorfismos;
    - ***Adiquiridos:*** *Infecciones, factores* nutricionales, químicos, físicos.
- ***Patogenia:*** secuencia de episodios celulares, bioquímicos y moleculares que sucede a la exposición de las células o los tejidos a un agente lesional.
- **Cambios morfológicos:** alteraciones estructurales en células o tejidos, resultando en características de una enfermedad o diagnósticas de um determinado proceso etiológico.
- **Alteraciones funcionales y manifestaciones clínicas:** manifestaciones clínicas de la enfermedad (**síntomas y signos**) y condicionan su progresión (evolución clínica y pronóstico).

PERSPECTIVA GENERAL: RESPUESTAS CELULARES AL ESTRÉS Y LOS ESTÍMULOS NOCIVOS

1 – HOMEOSTASIA

Capacidad de la célula para mantener un equilibrio interno adecuado para su correcto funcionamiento dentro de su entorno.

2 – ADAPTACIONES

Respuestas funcionales y estructurales reversibles a cambios en los estados fisiológicos y a ciertos estímulos patológicos. Estas respuestas permiten a la célula sobrevivir y mantener su función, aunque en estados de equilibrio alterado, frente a los desafíos que enfrenta. Es **posible** que, cuando la agresión sea **eliminada**, la célula **recupere** su estado original sin sufrir consecuencias perjudiciales.

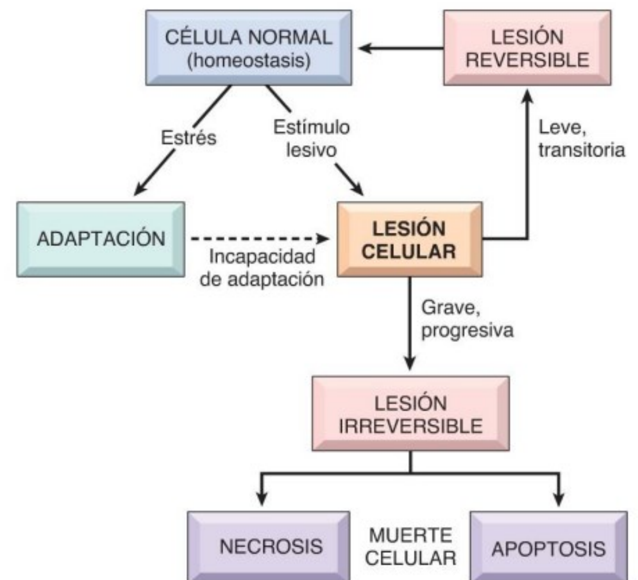


Figura 2-1 Fases de la respuesta celular al estrés y los estímulos lesivos.

Tabla 2-1 Respuestas celulares a la lesión

Naturaleza del estímulo lesivo	Respuesta celular
Estímulos fisiológicos alterados; algunos estímulos lesivos no mortales	Adaptaciones celulares
Aumento de la demanda y del estímulo (p. ej., por factores de crecimiento, hormonas)	Hiperplasia, hipertrofia
Reducción de nutrientes y de la estimulación	Atrofia
Irritación crónica (física o química)	Metaplasia
Aporte de oxígeno reducido; lesión química; infección microbiana	Lesión celular
Aguda y transitoria	Lesión reversible aguda Edema celular, cambio graso
Progresiva y grave (incluido daño del ADN)	Lesión irreversible → muerte celular Necrosis Apoptosis
Alteraciones metabólicas, genéticas o adquiridas; lesión crónica	Acumulaciones celulares; calcificación
Lesión acumulada submortal a lo largo de un período de vida prolongado	Envejecimiento celular

2.1 Tipos de Adaptaciones:

- **HIPERTROFIA:** aumento del tamaño de las células, como consecuencia del cual se registra un <u>*incremento de tamaño del órgano afectado*</u>. La hipertrofia puede ser **Fisiológica** o

Patológica. La fisiológica se dá por el aumento de la demanda funcional:

- Hormonas - Embarazo – útero)
- Aumento de la carga de trabajo - hipertrofia cardíaca (sobrecarga hemodinámica crónica) e muscular esquelética.
- Factores de crescimento.

La hipertrofia se debe a la mayor producción de proteínas celulares como por ej. las Miofibrillas.

- **ATROFIA:** disminución del tamaño y actividad metabólica celular resultando en la disminución del órgano o tejido. Puede ser **fisiológica** (obliteración de estructuras embrionárias, puerpério) o **patológica -** pode ser general o localizada:
  - Falta de actividad (atrofia por desuso);
  - Pérdida de inervación (atrofia por desnervación).
  - Disminución del riego sanguíneo;
  - Nutrición inadecuada.
  - Pérdida de estimulación endocrina.
  - Compresión tissular.

- **HIPERPLASIA:** aumento del número de células en un órgano o tejido en respuesta a un estímulo. Puede producirse simultaneamente con la Hipertrofia y son desencadenadas por un mismo estímulo externo. Puede ser **Fisiológica** (debido a la acción de hormonas o factores de crecimiento) o **Patológica** (causadas por acciones excesivas o inapropiadas de hormonas o factores de crecimiento que actúan sobre células diana). *La hiperplasia es el resultado de una proliferación de células maduras inducida por factores de crecimiento y, en ciertos casos, debida al aumento del desarrollo de nuevas células a partir de células madre tissulares.*

- **METAPLASIA:** cambio reversible en el que un tipo celular diferenciado (epitelial o mesenquimatoso) es reemplazado por otro tipo de células. La metaplasia epitelial más frecuente es la sustitución de um ***epitelio cilindrico por otro escamoso*** – *Pulmón, Conductos Biliares y pancreáticos. También puede producirse una metaplasia con sustitución de **epitelio escamoso por epitelio cilindrico**, como sucede en el **Esófago de Barrett**.* Además, las influencias que predisponen a la metaplasia, si son persistentes, pueden originar una **transformación maligna** en el epitélio metaplásico. La metaplasia de tejido conjuntivo consiste en formación de cartílago, hueso o tejido adiposo (tejidos mesenquimatosas) em tejidos que normalmente no contienen estos elementos - ***Miositis osificante***.

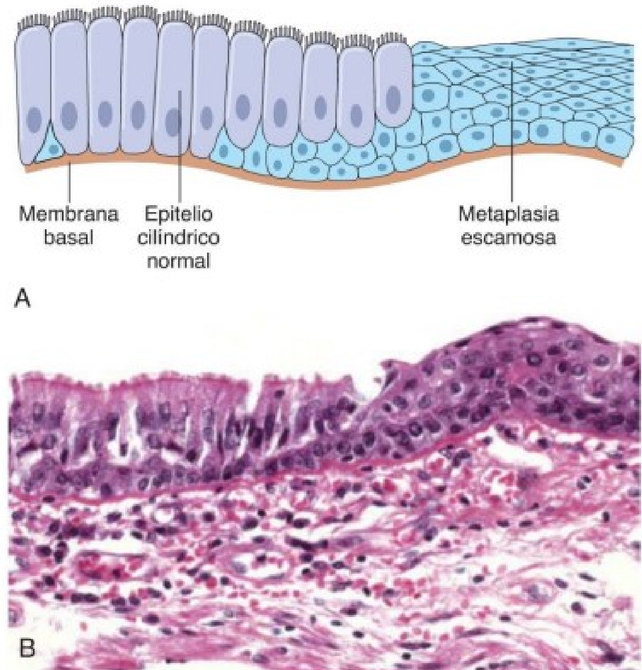


Figura 2-6 Metaplasia de epitelio cilíndrico a escamoso. **A.** Dibujo esquemático. **B.** Metaplasia de epitelio cilíndrico *(izquierda)* a escamoso *(derecha)* en un bronquio.

*Cuando los **límites de la respuesta adaptativa se exceden** o las células enfrentan **agentes dañinos**, estrés, deficiencia de nutrientes o mutaciones que afectan componentes celulares esenciales, se produce una **lesión celular.***

3 - LESIÓN CELULAR

Puede ser **reversible** hasta cierto punto (fosforilación oxidativa reducida - ⬇de ATP y Edema celular - cambios en las concentraciones de iones y por el aflujo de agua), pero si el estímulo persiste o es lo suficientemente intenso, conduce a una lesión **irreversible** que resulta en la **muerte celular**.

3.1 - Causas de la Lesion Celular:

- **Restricción de oxígeno**
  - Hipóxia: respiración oxidativa aeróbica reducida – Causa ➡ ISQUEMIA.
- **Agentes físicos.**
  - Traumatismos mecánicos,

    - Temperaturas extremas (quemaduras y frío intenso)
    - Câmbios repentinos de presión atmosférica, radiación
    - Descargas eléctricas
- **Sustancias químicas y fármacos.**
    - Concentraciones hipertónicas o Hipotónicas;
    - O² elevado – **Tóxico**
    - Sustancias Venenosas (Arsênio, Cianuro, Mercúrio...)
    - Insecticidas y herbicidas
    - Monóxido de Carbono, Drogas ilícitas, Alchol, Tabaco, entre otras.
- **Agentes infecciosos**
    - Microorganismos patógenos humanos e Parasitos.
- **Reacciones inmunológicas**
    - Enfermedades autoinmunitarias potencialmente graves
- **Alteraciones genéticas**
- **Desequilibrios nutrícionales** (imposto – Anorexia y Excesso – Colesterolemia)
    - Carencias proteínico-calóricas
    - Carencias de vitaminas.

3.2 Alteraciones Morfológicas

La **Lesión reversible** se caracteriza por:

- **Edema generalizado de la célula** y sus orgânulos – por ser incapaces de mantener la homeostasia de iones y líquidos y es consecuencia de la disfunción de las bombas iónicas dependientes de la energía em la membrana plasmática.
- **Formación de vesículas**, o bullas, en la membrana plasmática,
- **Desprendimiento de ribosomas del RE,**
- **Condensación** de la cromatina nuclear.

Estos cambios morfológicos se asocian a:

- Disminución de la generación de ATP,
- Pérdida de integridad de la membrana celular,
- Defectos en la síntesis de proteínas,
- Alteración del citoesqueleto y el ADN.

Dos son los rasgos de la **lesión celular reversible** que pueden identificarse al **microscopio óptico**:

- Edema (hinchazón) celular
- Cambio graso

La **lesión ireversible** se caracteriza por:

- daño mitocondrial grave,
- agotamiento de ATP
- rotura de las membranas lisossômicas plasmática

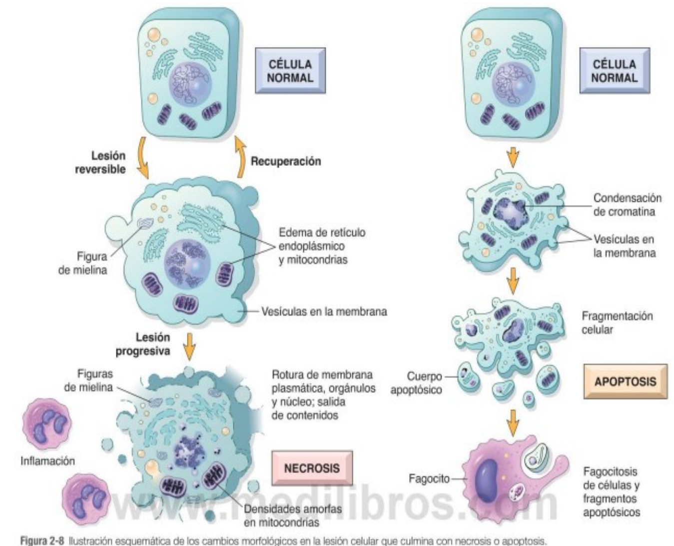


Figura 2-8 Ilustración esquemática de los cambios morfológicos en la lesión celular que culmina con necrosis o apoptosis.

3.3 Mecanismo de Lesión Celular

- ✓ La respuesta celular a los estímulos lesivos depende de la naturaleza, la duración y la gravedad de la lesión.
- ✓ Las consecuencias de la lesión celular dependen del tipo, el estado (Nutricional y hormonal) y la adaptabilidad de la célula afectada.

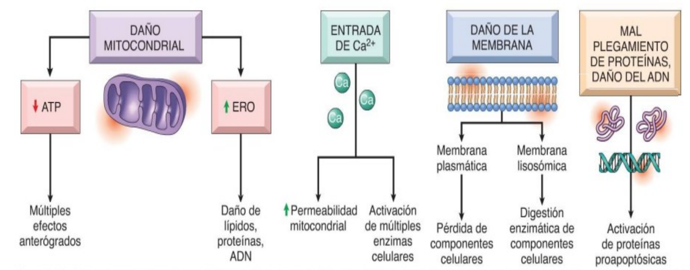


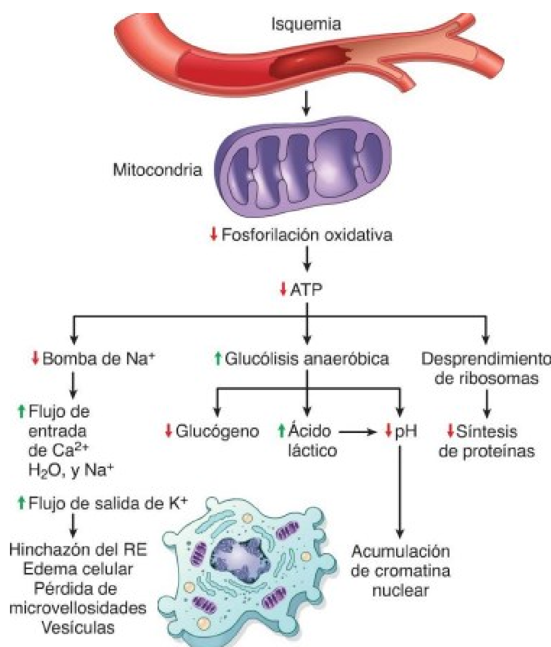
Figura 2-16 Principales mecanismos bioquímicos y sitios de afectación en la lesión celular. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, especies reactivas del oxígeno.

Mecanismos bioquímicos:

- ➢ ***<u>Disminución del ATP:</u>*** La disminución y el aumento de la síntesis de ATP se asocian a menudo a lesiones tanto hipóxicas como químicas. Principales causas:
    - ❖ reducción del aporte de oxígeno y nutrientes,
    - ❖ Daño mitocondrial,
    - ❖ Acciones de ciertos tóxicos (p. ej., el cianuro).

La disminución de ATP hasta el 5-10% de los niveles normales tiene efectos generalizados sobre muchos sistemas celulares esenciales:

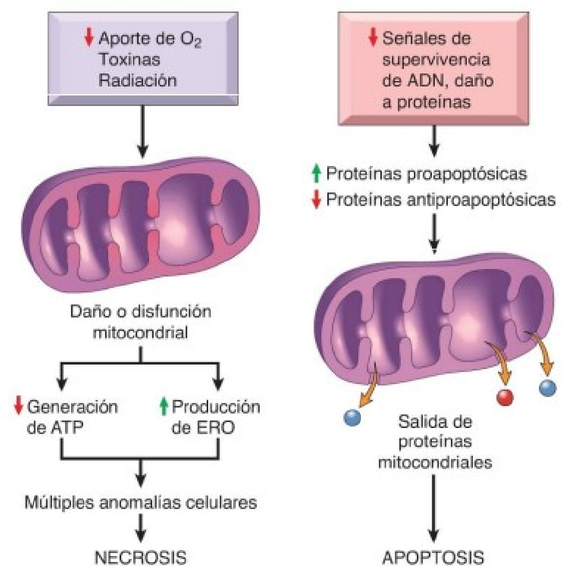
- ❖ Reducción de la e la bomba de sodio dependiente de energía de la membrana plasmática - produce edema celular y dilatación del RE.
- ❖ Metabolismo energético de la célula se ve alterado con el aumento de la glucólisis anaeróbica, pois las reservas de glucógeno se agotan rapidamente, aumentando el ÁCIDO LÁCTICO resultando en el aumento del pH intracelular y desnaturalzación de enzimas.
- ❖ Fallo de la bomba de Ca+, aumento de entrada de Ca+.
- ❖ Desorganización del mecanismo de síntesis de proteínas debido la reducción del ATP, hay un desprendimiento de ribosomas del RE rugoso y disociación de polisomas, y la consiguiente sínteses proteínica reducida.
- ❖ Genera uns respuesta a proteínas no plegadas – dano irreversible - Muerte Celular.



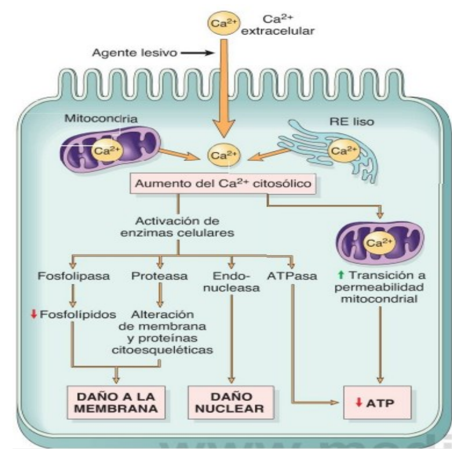
➢ ***Daño mitocondrial:*** Factores que causas el sugimento del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial:

- ❖ Incremento del Ca2+
- ❖ Especies reactivas del oxígeno – debido la a fosforilación oxidativa anómala;
- ❖ Carencia de O2
- ❖ Hipoxia
- ❖ Toxinas
- ❖ Mutaciones em los genes Mitocondriales

Las mitocondrias secuestran entre sus membranas externa e interna diversas proteínas que son capaces de activar las vías apoptósicas – CASPASAS.



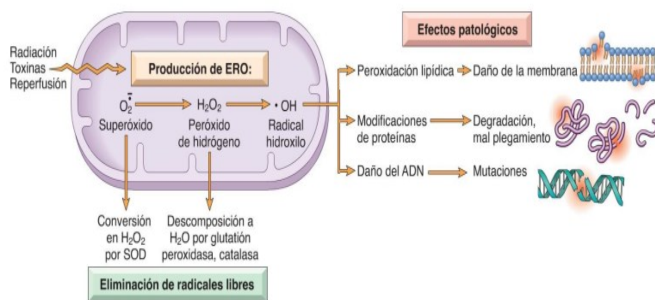
➢ ***Flujo de entrada de calcio y perdida de la homeostasia del cálcio:*** El aumento del Ca2+ citosólico activa varias enzimas potencialmente perjudiciales para las células – FOSFOLIPASAS, ENDONUCLEASAS, PROTEASAS.ATPasas. Puede activar las CASPASAS e sufrir apoptosis.



➢ ***Acumulación de radicales libres derivados del oxígeno (estrés oxidativo):*** importante mecanismo de deterioro celular en múltiples

alteraciones patológicas como por lesión química y por radiación. Generación de radicales libres:

- Reacciones de oxidación-reducción que se producen durante los procesos metabólicos normales;
- Absorción de energía radiante,
- Inflamación – de los Leucócitos;
- Metabolismo enzimático de sustancias químicas exógenas o fármacos,
- Metales de Transición
- Òxido nítrico



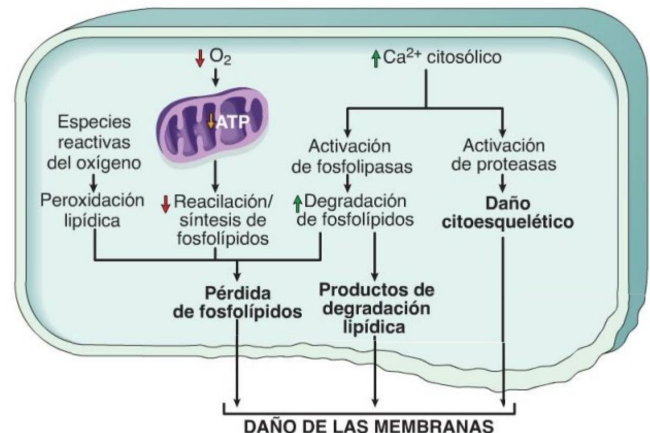
Los **antioxidantes** bloquean la formación de radicales libres. El **hierro** y el **cobre** catalizan la formación de ERO (especies reactivas del oxígeno) y los inactivan . Una serie de **enzimas** actúan como sistemas de inactivación de radicales libres y descomponen el H202 y el O2. Dichas enzimas se localizan cerca de los sitios de generación de oxidantes e incluyen las siguientes: *Catalasa, superóxido dismutasas,y el glutatión peroxidasa*

Efectos patológicos de los radicales libres:

- Peroxidación lipídica en membranas;
- Modificación oxidativa de proteínas - puede dañar los sitios de actividad de las enzimas;
- Lesiones del ADN como roturas en las cadenas simples o dobles de ADN, entrecruzamiento de cadenas de ADN y formación de aductos - envejecimiento celular – apoptosis.

- ***Defectos en la permeabilidad de las membranas:*** pérdida temprana de permeabilidad selectiva de las membranas – hay a disminución de ATP y activación de las fosfolipasas mediada por calcio. Mecanismos:
  - Especies reactivas del oxígeno,
  - Síntesis de fosfolípidos reducida,
  - Incremento de la degradación de fosfolípidos - activación de las fosfolipasas dependientes del calcio
  - Anomalías citoesqueléticas – por el aumento de las proteasas.

Consecuencias del daño en las membranas: Daño de las membranas *mitocondriales*, *plasmáticas* y *lisossómicas*.



- ***Daño del ADN y las proteínas*** y proteínas mal plegadas: induce apoptosis.

CORRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS: EJ. DE LESIÓN Y NECROSIS CELULARES

- **LESIÓN ISQUÉMICA E HIPÓXICA:** La Isquemia lleva a Hipoxia debido la reducción sanguínea por la obstrucción mecânica arterial. tejidos isquémicos, no solo se ve afectado el metabolismo aeróbico, sino que la generación de energía anaeróbica también. La isquemia tiende a provocar una lesión de células y tejidos más rápida y grave que la hipoxia en ausencia de isquemia.
- **LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN:** El restablecimiento del flujo sanguíneo en los tejidos isquémicos puede favorecer la recuperación de las células si están lesionadas de forma reversible, pero, paradójicamente, también es posible que exacerbe la lesión e induzca muerte celular. Hay importancia clínica porque contribuye al daño de los tejidos en los infartos de miocardio y cerebrales.
- **LESIÓN QUÍMICA (TÓXICA):** Las sustancias químicas pueden inducir lesión, directamente o por conversión en metabolitos tóxicos. Los órganos más afectados son los implicados en la absorción o excreción de estas sustancias u otros, como el hígado, en los que tales

sustâncias son convertidas en metabolitos tóxicos. Se produce lesión directa de orgánulos fundamentales, como las mitocondrias, o lesión indirecta por acción de radicales libres generados por sustancias químicas/toxinas.

4 - MUERTE CELULAR

Resultado final de la lesión celular progressiva. Dicho processo sigue dos vías principales: la **necrosis** y la **apoptosis.** La **autofagia** también puede culminar en muerte celular (carência nutricional severa).

4.1 - NECROSIS

Forma **«accidental»** y **no regulada** de muerte celular, causada por *afectación de las membranas celulares* y por *pérdida de la homeostasia iónica.* **Hay uma reacción inflamatória.** Causas:

- Isquemia
- Exposición a toxinas
- Diversas infecciones
- Traumatismos.

Es consecuencia de la **desnaturalización de las proteínas** intracelulares y de la **digestión enzimática** de la célula mortalmente lesionada. NO MANTIENEN la INTEGRIDADE de la membrana y su contenido a menudo se extravasa, en um proceso que induce INFLAMACIÓN del tejido circundante.

Morfologia:

- ✓ **Aumento de la Eosinofilia –** pérdida de ARN citoplásmico y proteínas citoplásmicas desnaturalizadas.
- ✓ **Citoplasma con aspecto vacuolizado –** digestión de los orgânulos citoplasmáticos.
- ✓ **Figuras de mielina –** masas de Fosfolípidos grandes em forma de espiral, derivadas de las membranas celulares dañadas, que reemplazan las células muertas.Esas
- ✓ **Calcificación de los resíduos grasos -** puede dejar las células muertas calcificadas;
- ✓ **Membrana plasmática queda descontinuada,** así como las membranas de los órganos;
- ✓ **Mitocôndrias dilatadas** con aspecto de grandes densidades amorfas.

Cambios Nucleares:

- ✓ **PICNOSIS:** Retracción nuclear y aumento de la Basofilia. Cromatina se condensa.
- ✓ **CARIORREXIS:** Fragmentação del núcleo picnótico em pedaços menores.
- ✓ **CARIÓLISIS:** Disolución gradual del núcleo, lo que lleva a la pérdida de su estructura y contornos definidos por degradación enzimática a cargo de endonucleasas.

PATRONES DE NECROSIS TISULAR

- **NECROSIS COAGULATIVA:** arquitectura del tejido muerto *queda preservada* al menos algunos días com textura firme. Ocure uma desnaturalización de proteínas y enzimas lo que bloque ala proteólisis de las células muertas. Células necróticas son eliminadas por fagocitosis y acción lisossômica leucocitária – Inflamación. La **isquemia** debida a obstrucción de um vaso puede dar lugar a **necrosis coagulativa** del **tejido irrigado**, en todos los órganos **excepto** el **encéfalo (NECROSIS LICUEFACTIVA)**. Un área localizada de necrosis coagulativa se denomina **INFARTO.**

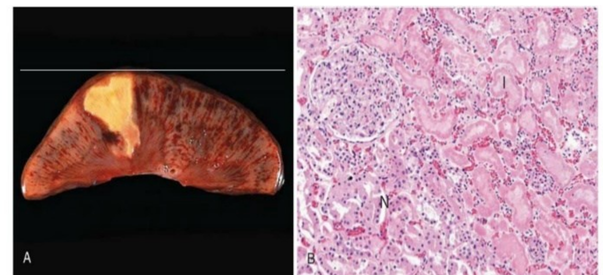


Figura 2-11 Necrosis coagulativa **A.** Infarto renal en forma de cuña (amarillo). **B.** Imagen microscópica del borde del infarto, con riñón normal (N) y células necróticas en el infarto (I) que muestran contornos celulares preservados, con pérdida de núcleos e infiltrado inflamatorio (observado como núcleos de células inflamatorias entre los túbulos necróticos).

- **NECROSIS LICUEFACTIVA:** digestión de las células muertas, lo que transform a el tejido en una *masa viscosa líquida.* Ocure en las infecciones Bacterianas focales o Fúngicas que estimulan la acumulación de leucocitos y liberación de enzimas por parte de estas células. El material necrótico, **llamado pus**, suele ser amarillento y de consistencia pastosa – debido a la presencia de Leucócitos. **ISQUEMIA CEREBRAL (HIPOXIA DEL SNC-INFECCIÓN)**



Figura 2-12 Necrosis licuefactiva. Infarto cerebral, con disolución del tejido.

- **NECROSIS GANGRENOSA:** Suele aplicarse a las extremidades, sobre todo a las inferiores, que han perdido la irrigación y experimentan necrosis (habitualmente coagulativa em su mecanismo) que afecta a varios planos de tejido - **GANGRENA HÚMEDA.**

- **NECROSIS CASEOSA:** habitualmente en focos de **infección tuberculosa**. El término caseoso és po el aspecto blanquecino y disgregable que adopta el área de necrosis. Esta apariencia es característica de um foco inflamatorio conocido com o **granuloma.**



Figura 2-13 Necrosis caseosa. Tuberculosis en el pulmón, con una gran área de necrosis caseosa que contiene residuos caseosos amarillo-blanquecinos.

- **NECROSIS GRASA:** no denota ningún patrón específico de necrosis. Más bien hace referencia a áreas focales de destrucción de grasa, típicam ente generadas por la liberación de lipasas pancreáticas activadas en la sustancia del páncreas y la cavidad peritoneal – **PANCREATITIS AGUDA.**

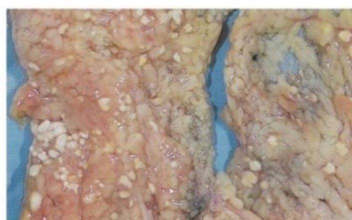


Figura 2-14 Necrosis grasa. Las áreas de depósitos blancos parecidos a la tiza corresponden a focos de necrosis grasa con formación de jabones de calcio (saponificación) en áreas con digestión de los lípidos en el mesenterio.

- **NECROSIS FIBRINOIDE:** observada en la mayoria, en reacciones inmunitarias que afectan a los vasos sanguíneos. Los depósitos de estos «inmunocomplejos», junto con la fibrina extravasada de los vasos, generan un aspecto rosado claro y amorfo (Fibrinoide) – **Vasculites.**

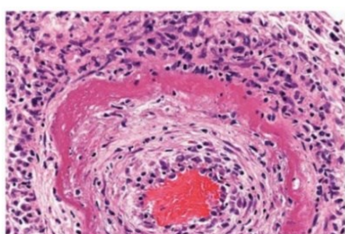


Figura 2-15 Necrosis fibrinoide en una arteria. La pared arterial muestra un área circunferencial de necrosis de color rosado intenso con inflamación (neutrófilos con núcleos oscuros).

4.2 - APOPTOSIS

La apoptosis es un mecanismo de **muerte celular inducida por un proceso de suicidio programado,** estrechamente regulado, en el que las células que van a morir activan enzimas intrínsecas que degradan el ADN nuclear y las proteínas del núcleo y el citoplasma. Ocure la disolución nuclear, fragmentación de la célula sin pérdida completa de la integridad de la membrana (cuerpos apoptósicos) y eliminación rápida de los residuos celulares (fagocitosis – por cambio de su estrutura), pero su contenido no sale de ella – **sin respuesta inflamatória.** Sirve para erradicar células no deseadas, envejecidas o potencialmente perjudiciales em la fase adulta.

Causas Fisiológicas:

- Destrucción de células durante la embriogenia;
- Involución de tejidos dependientes de hormonas tras supresión hormonal – Ej: endométrio en las fases menstruales;
- Pérdida de células en poblaciones con proliferación celular;
- Eliminación de linfocitos autorreactivos potencialmente nocivos,
- Los neutrófilos en una respuesta inflamatoria aguda, o los linfocitos tras una respuesta inmunitaria.

Causas Patológicas:

- Afectación del ADN;
- Acumulación de proteínas mal plegadas – Estrés del RE;
- Muerte celular en determinadas infecciones;
- Atrofia patológica en órganos parenquimatosos tras obstrucción de conductos,

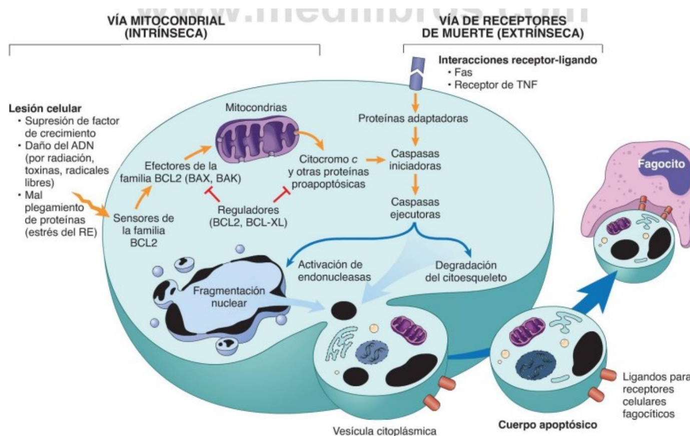
Cambios morfológicos:

- Retracción celular,
- Condensación de la cromatina;
- Formación de vesículas citoplásmáticas y cuerpos apoptósicos,
- Fagocitosis de células apoptósicas o cuerpos celulares, habitualmente a cargo de macrófagos.

Cambios bioqímicos: La apoptosis es consecuencia de la activación de unas enzimas denominadas caspasas –

són proenzimas inactivas, o cimógenos, y han de ser sometidas a escisión enzimática para activarse. Dos vías diferenciadas convergen en la activación de caspasas: la mitocondrial y la de los receptores de muerte.

- **Vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis:** es estimulada por la pérdida de señales de supervivencia, daño del ADN y acumulación de proteínas mal plegadas (estrés de RE), en asociación con salida de proteínas proapoptóticas de la membrana mitocondrial al citoplasma, en el que se activan las caspasas. Es inhibida por miembros antiapoptóticos de la familia BCL2, inducidos por señales de supervivencia, como los factores de crecimiento.



- **Vía extrínseca (iniciada por receptores de muerte):** es responsable de la eliminación de los linfocitos autorreactivos y de la lesión debida a linfocitos T citotóxicos. Es iniciada por la activación de receptores de muerte celular (**miembros de la familia de receptores de TNF**) por ligandos en células adyacentes. OI

Tabla 2-2 Características de la necrosis y la apoptosis

Característica	Necrosis	Apoptosis
Tamaño celular	Aumentado (edema)	Reducido (retracción)
Núcleo	Picnosis → cariorrexis → cariólisis	Formación de fragmentos de tamaño de nucleosoma
Membrana plasmática	Rota	Intacta; estructura alterada, en especial en la orientación de los lípidos
Contenido celular	Digestión enzimática; puede salir de la célula	Intacto: puede liberarse en cuerpos apoptósicos
Inflamación adyacente	Frecuente	No
Función fisiológica o patológica	Invariablemente patológica (culminación de lesión celular irreversible)	A menudo fisiológica: sirve para eliminar células no deseadas; puede ser patológica y alterar ciertas formas de lesión celular, sobre todo de daño del ADN

4.3 NECROPTOSIS Y PIROPTOSIS:

- La necroptosis como forma de muerte celular se asemeja morfológicamente a la necrosis, y desde el punto de vista mecanicista, a la apoptosis.
- La necroptosis es estimulada por ligamiento de TNFR1 y por proteínas víricas de virus de ADN y ARN.
- Además, la necroptosis es independiente de las caspasas, mientras que depende de la señalización por parte del complejo de RIP1 y RIP3.
- La señalización de RIP1-RIP3 reduce la generación de ATP mitocondrial, induce producción de ERO y permeabilíza las membranas lisosómicas, causando edema celular y daño en las membranas, como la necrosis.
- La liberación del contenido celular provoca una reacción inflamatoria, como en la necrosis.
- La piroptosis tiene lugar en células infecta das por microbios.Con lleva activación de la caspasa 1, que escinde la forma precursora de la IL-1, a fin de generar IL-1 biológicamente activa. La caspasa 1 y la caspasa 11, estrecham ente relacionadas, también causan la muerte celular.

4.4 AUTOFAGIA

La autofagia (del griego «comerse a sí mismo») es un proceso en el que la célula ingiere su propio contenido. Comporta liberación de material citoplásmico hacia los lisosomas para su degradación. Dependiendo del modo en el que dicho material sea liberado, la autofagia puede ser de tres tipos:

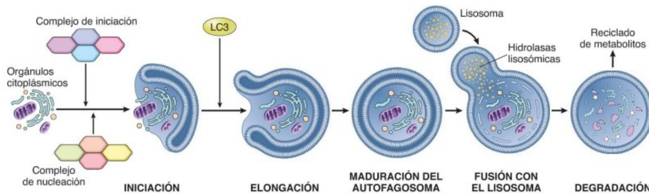
- Autofagia **mediada por chaperonas** (translocación directa a través de la membrana lisosómica por acción de proteínas chaperonas).
- **Microautofagia** (invaginación de la membrana lisosómica para la liberación de material).
- **Macroautofagia** (en lo sucesivo, autofagia), forma principal de este proceso, que implica secuestro y transporte de porciones de citosol en una vacuola de doble membrana (autofagosoma).

Etapas:

- Formación de una membrana de aislamiento, también llamada fagóforo, y nucleación

dentro de ella; se cree que dicha membrana procede del RE.

- Elongación de la vesícula.
- Maduración del autofagosoma, fusión de este con los lisosomas y, por último, degradación del contenido.



5 ACUMULACIONES INTRACELULARES

Una de las manifestaciones de las alteraciones metabólicas en las células es la acumulación intracelular de cantidades anómalas de diferentes sustancias potencialmente perjudiciales o asociadas a diversos grados de lesión. Es posible que tales sustancias se localicen en el citoplasma, los orgánulos (sobre todo los lisosomas) o el núcleo, y pueden ser sintetizadas por las células afectadas o en otro lugar.

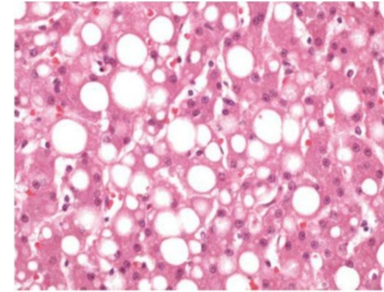
Las principales formas de acumulaciones intracelulares anómalas son:

- Eliminación inadecuada de una sustancia normal, como en la esteatosis hepática.
- Acumulación de una sustancia endógena anómala, como en formas mutadas de alfa-1-antitripsina.
- Falta de degradación de un metabolito debido a deficiencias enzimáticas hereditarias, lo que resulta en tesaurismosis.
- Depósito o acumulación de una sustancia exógena anómala, como partículas de carbono o sílice.

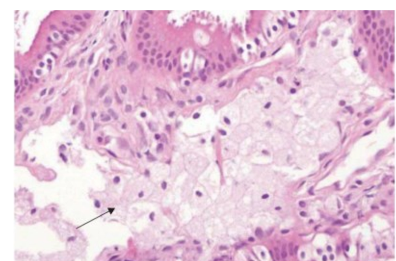
Estas acumulaciones pueden ser reversibles en muchos casos, pero en tesaurismosis hereditarias, la acumulación es progresiva y puede causar lesión celular e incluso muerte.

Todas las principales clases de lípidos (triglicéridos, colesterol/ésteres de colesterol y fosfolípidos) se acumulan en las células.

- **Esteatosis (cambio graso):** Los términos esteatosis y cambio graso hacen referencia a acumulaciones anómalas de triglicéridos en las células parenquimatosas – HÍGADO (principal órgano implicado en el metabolismo de las grasas). También se da en corazón, músculo y riñón. Las causas de la esteatosis incluyen toxinas, desnutrición proteínica, diabetes mellitus, obesidade y anoxia.

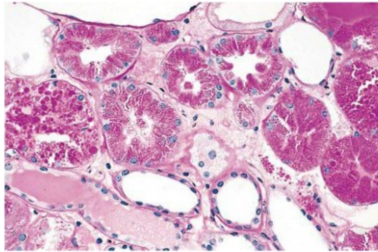


- **Colesterol y ésteres de colesterol:** se manifiestan histológicamente por las vacuolas intracelulares.
    - **Ateroesclerosis.** En las placas ateroescleróticas, las células de músculo liso y los macrófagos de la íntima de la aorta y de las grandes arterias están llenas de vacuolas lipídicas, la mayoría de las cuales contienen colesterol y ésteres de colesterol.
    - **Xantomas.** La acumulación intracelular de colesterol en macrófagos también es propia de los estados hiperlipidémicos hereditarios y adquiridos.
    - **Colesterolosis.** Este término hace referencia a la acumulación focal de macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia de la vesícula biliar.
    - **Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C.** Esta tesaurismosis lisosómica es causada por mutaciones que afectan a una enzima implicada en el tráfico de colesterol, que induce acumulación de este en múltiples órganos.



- **Proteínas:** acumulaciones intracelulares de proteínas aparecen como gotículas redondeadas eosinófilas, vacuolas o agregados en el citoplasma – **AMILOIDOSIS** - proteinopatías o enfermedades por agregación de proteínas**.** Causas:

- reabsorción de gotículas en túbulos renales proximales
- El RE se distiende sensiblemente, produciendo grandes inclusiones eosinófilas homogéneas, llamadas cuerpos de Rusell
- Transporte intracelular defectuoso y secreción de proteínas esenciales.
- Acumulación de proteínas citoesqueléticas
- Agregación de proteínas anómalas



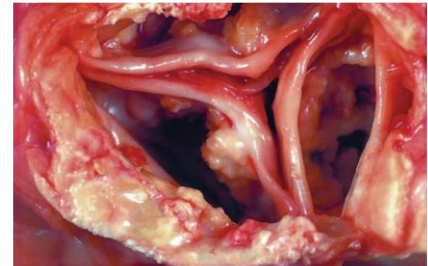
- **Glucógeno:** fuente de energía fácilmente accesible que se almacena en el citoplasma de células sanas. En pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa o del propio glucógeno, se observa un depósito intracelular excesivo de glucógeno - ***vacuolas transparentes en el citoplasma – (tinción PAS).*** La **DIABETES MELLITUS** el glucógeno se encuentra en las células del epitelio tubular renal, así como en los hepatocitos, las células de los islotes de Langerhans y las células de músculo cardíaco.
- **Pigmentos:** Pueden ser exógenos, procedentes del exterior del cuerpo, o endógenos, sintetizados en él.
  - **Carbón:** Es captado por macrófagos en los alvéolos y transportado a los ganglios linfáticos traqueobronquiales, causando ***antracosis*** en los tejidos pulmonares y ganglios linfáticos.
  - **Tatuaje:** pigmentos inoculados son fagocitados por macrófagos dérmicos.
  - **Lipofuscina** es un pigmento insoluble, también conocido como lipocromo o pigmento de desgaste - deriva de la peroxidación de lípidos poliinsaturados de las membranas subcelulares - coloración marrón de los lípidos.
  - **Melanina**, formada por la oxidación de la tirosina en melanócitos - pigmento endógeno pardo-negro – ***alcaptonuria, ocronosis.***
  - **Hemosiderina**, derivada de la hemoglobina, es un pigmento de color amarillo dorado a pardo, granular o cristalino, que constituye una de las principales formas de almacenamiento de Hierro. Cuando se produce un exceso local o sistémico de hierro, la ferritina forma gránulos de hemossiderina - agregados de micelas de ferritina. Comunes en **equimosis, hematomas.** Sobrecarga sistémica de Hierro – **HEMOSIDEROSIS.**

5 CALCIFICACIÓN PATOLÓGICA

La calcificación patológica consiste en un depósito anómalo en los tejidos de sales de calcio, con cantidades menores de sales de hierro, magnesio y otros minerales.

Hay dos formas:

- **Calcificación distrófica:** depósito es local en tejidos que están muriendo - se encuentra en áreas de necrosis.



- **Calcificación metastásica:** depósito de calcio en tejidos normales, por hipercalcemia (habitualmente por exceso de hormona paratiroidea).

7 ENVEJECIMIENTO CELULAR

El envejecimiento celular es consecuencia de una combinación de afectaciones celulares acumuladas (p. ej., por radicales libres), capacidad reducida de división (senescencia replicativa), menor capacidad de reparar el ADN dañado y homeostasia proteinica defectuosa.

- Acumulación de daño del ADN: mecanismos de reparación de ADN defectuosos; a la inversa, la restricción calórica activa la reparación del ADN y se sabe que prolonga la vida en organismos modelo.
- Senescencia replicativa: capacidad reducida de las células para dividirse por acortamiento progresivo de los extremos cromosómicos (telómeros).

- Homeostasia de proteínas defectuosa: por alteración de funciones de las chaperonas y el proteosoma.
- Sistema de sensibilidad a nutrientes: la restricción calórica a umenta la longevidad. Los mediadores del proceso pueden ser la disminución de la señalización de IGF-1 y el aumento de las sirtuinas.

